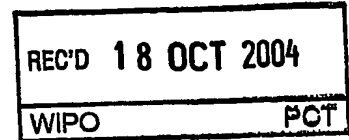


358 POK

BEST AVAILABLE COPY

Mod. C.E. - 1-4 7



Ministero delle Attività Produttive

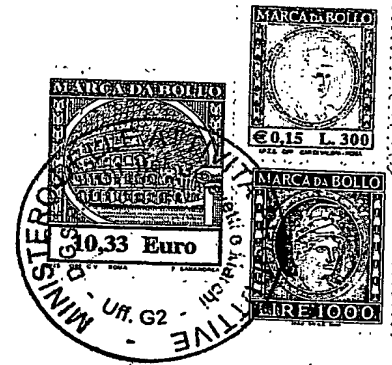
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

EP/04/6550

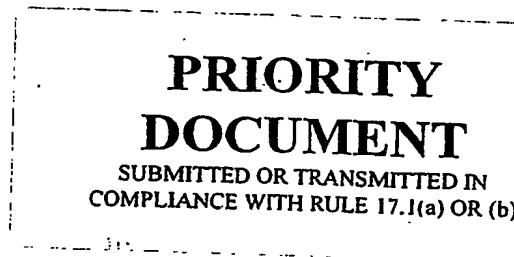
Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
Invenzione Industriale N° MI2003 A 001388 del 08.07.2003



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

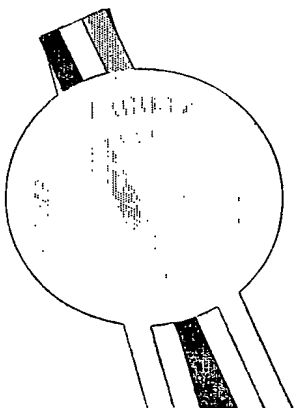
12 AGO. 2004

Roma, li



IL FUNZIONARIO

DI CARLO



DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

L'UFFICIALE ROGANTE



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M/2003/001388

REG. A

DATA DI DEPOSITO

08/07/2003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

"Formulazioni per il trattamento e la prevenzione di patologie della prostata"

L. RIASSUNTO

Si descrivono composizioni comprendenti:

- Silimarina o suoi componenti in forma libera o complessata con fosfolipidi;
- licopene, utilizzato in forma pura o in forma di estratto di *Lycopersicum esculentum*;
- acido laurico o un suo estere o sale non tossico o l'estratto lipofilo di *Serenoa repens*;
- opzionalmente sali di zinco e/o composti di selenio.

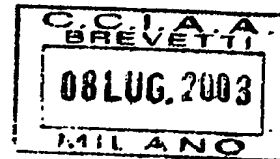


M. DISEGNO

76 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:
√/mc **"FORMULAZIONI PER IL TRATTAMENTO E LA PREVENZIONE DI
PATOLOGIE DELLA PROSTATA"** **M 2003 001388**

a nome : **INDENA S.p.A.**

con sede in: **Milano**



* * *

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda l'associazione di composti naturali di origine vegetale ed eventualmente di oligo-elementi per il trattamento dell'ipertrofia prostatica e per la prevenzione del carcinoma prostatico.

SFONDO DELL'INVENZIONE

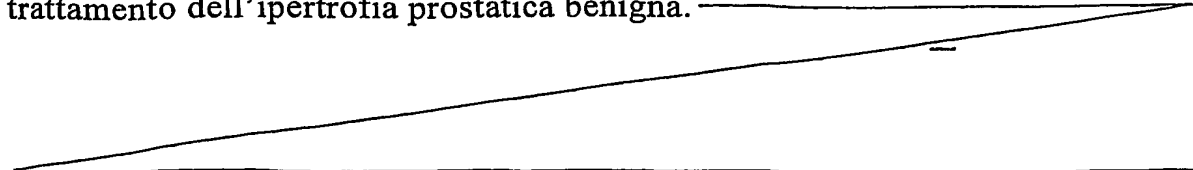
E' noto che la silimarina ed in modo particolare la silibina sono composti dotati di attività anti-epatotossica (Reinhard S. et al. Drugs, 2001, 61, 2035-2063) ed antinfiammatoria (Gupta P.O. et al. Phytomedicine, 2000, 7, 21) sia per via topica che sistemica come è pure noto che questa molecola abbia un'affinità per i recettori per gli estrogeni (Scambia G. et al. European J. of Cancer, 1996, 32A, 878). La silimarina viene impiegata da decenni nel trattamento di epatopatie di varia natura e nel trattamento dell'intossicazione da α -amanitina e falloidina. US 5714473 descrive inoltre l'uso di silimarina e di silibina nella disintossicazione o nella riduzione della tossicità di farmaci oncologici quali cis-platino e antracicline. E' stato inoltre descritto in WO 96/37209 che la silibina in forma di complesso con fosfolipidi possiede un'azione inibente la proliferazione di tumori ormono-dipendenti dell'ovaio e del seno, con effetti sinergici con i complessi di platino. L'affinità per i recettori per gli estrogeni consente alla molecola un accumulo nei siti che in

modo aberrante esprimono recettori per gli estrogeni esplicando sull'organo che li sovraesprime le sue peculiari attività, antiossidante, antinfiammatoria e antiproliferativa. L'attività antinfiammatoria ed antiproliferativa sono di particolare importanza nella terapia e prevenzione del tumore prostatico non ormono-dipendente per le ragioni più sotto esposte.

In vitro la silimarina ed in modo particolare la silibina inibiscono la proliferazione di cellule di carcinoma prostatico androgeno indipendenti arrestando il ciclo cellulare in G1.

Il licopene è un antiossidante lipofilo che, come è ampiamente noto, ha una funzione preventiva sulla genesi del carcinoma prostatico. Esiste infatti a livello epidemiologico una correlazione inversa fra tassi plasmatici di licopene e tumore prostatico per ragioni non ancora del tutto identificate; questo procarotenoide che non genera vitamina A nell'organismo, entra nelle lipoproteine dove svolge un ruolo di blocco dell'ossidazione del colesterolo, blocco che potrebbe influenzare la sintesi ed il metabolismo degli ormoni steroidei. In esperimenti condotti su pazienti con adeno-carcinoma prostatico localizzato in attesa di eradicazione chirurgica, il licopene assunto nella dieta per tre settimane ad una dose di 28 mg al giorno ha ridotto i livelli plasmatici di PSA (prostate specific antigen), determinando inoltre una forte riduzione del danno ossidativo sul DNA sul reperto post-operatorio (J Natl Cancer Inst 2001, 93, 1872-79).

L'estratto lipofilo di *Serenoa repens* è infine da tempo utilizzato nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna.



DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

Si è ora sorprendentemente trovato che associazioni di:

- a. silimarina o suoi componenti in forma libera o complessata con fosfolipidi;
- b. licopene, utilizzato in forma pura o in forma di estratto di *Lycopersicum aesculentum*;
- c. acido laurico o un suo estere o sale non tossico o l'estratto lipofilo di *Serenoa repens*;
- d. opzionalmente sali di zinco e/o composti di selenio,

sono in grado di ridurre la proliferazione cellulare, l'iperplasia prostatica e la diminuzione del PSA e del danno ossidativo al DNA in misura nettamente superiore a quanto noto per i componenti presi separatamente.

La silimarina o i suoi componenti principali (silibina, silidianina, silicristina, in particolare silibina), estraibili dal *Cardo mariano* (*Silybum marianum*), possono essere impiegate come tali o in forma di complessi con fosfolipidi secondo quanto descritto in EP 0209038.

E' preferito in particolare il complesso di silibina con fosfatidilcolina.

L'estratto di *Lycopersicum aesculentum* può essere preparato come descritto in EP 0818225, PCT/EP03/02749 mentre l'estratto di *Serenoa repens* può essere preparato come descritto in EP 0250953.

L'acido laurico è preferibilmente in forma di estere metilico o etilico o di sale di zinco.

Come fonte di selenio si possono usare addotti del selenio con differenti substrati non tossici in modo tale da somministrare da 5 a 20 microgrammi di selenio. E' preferita in particolare la metilselenocisteina.

I diversi composti vengono preferibilmente formulati in compresse o capsule di gelatina dura o molle o in formulazioni bevibili in presenza di opportuni eccipienti.

I dosaggi medi giornalieri dei componenti variano da 100 mg a 1 g per la silibina, preferibilmente 150-300 mg, da 2 a 30 mg per il licopene, preferibilmente 7,5 mg, da 20 a 80 mg per l'acido laurico o i suoi esteri o sali non tossici, preferibilmente 40 mg; lo zinco viene somministrato in quantità comprese tra 8 e 16 mg, preferibilmente 12 mg, ed il selenio in forma di metilselenocisteina da 5 a 20 microgrammi al giorno, preferibilmente 10 microgrammi.

Nel caso dei complessi fosfolipidici di silibina o silimarina, i dosaggi sono riferiti al contenuto in principi attivi.

Una formulazione preferita contiene 160 mg di silibina complessata con fosfatidilcolina, 7,5 mg di licopene, 22 mg di Zn laurato e 12 µg di metilselenocisteina.

I vari composti sono diluiti con opportuni eccipienti che garantiscono un accettabile assorbimento della formulazione in toto. Con queste formulazioni è stato possibile ridurre nel paziente prostatico i sintomi dell'iperplasia prostatica benigna quali disuria, pollachiuria diurna e notturna ed il progredire dell'ingrossamento prostatico. In pazienti con carcinoma prostatico non ormono dipendente questa combinazione ha ridotto i valori plasmatici di PSA indice di una azione indiretta sulla proliferazione cellulare.

Gli esempi seguenti illustrano l'invenzione in dettaglio.

Esempio 1

Capsule contenenti:

Silimarina complesso con fosfatidilcolina

240 mg



Estratto di *Serenoa repens* — 200 mg

Estratto di pomodoro al 10% in licopene 50 mg

Esempio 2

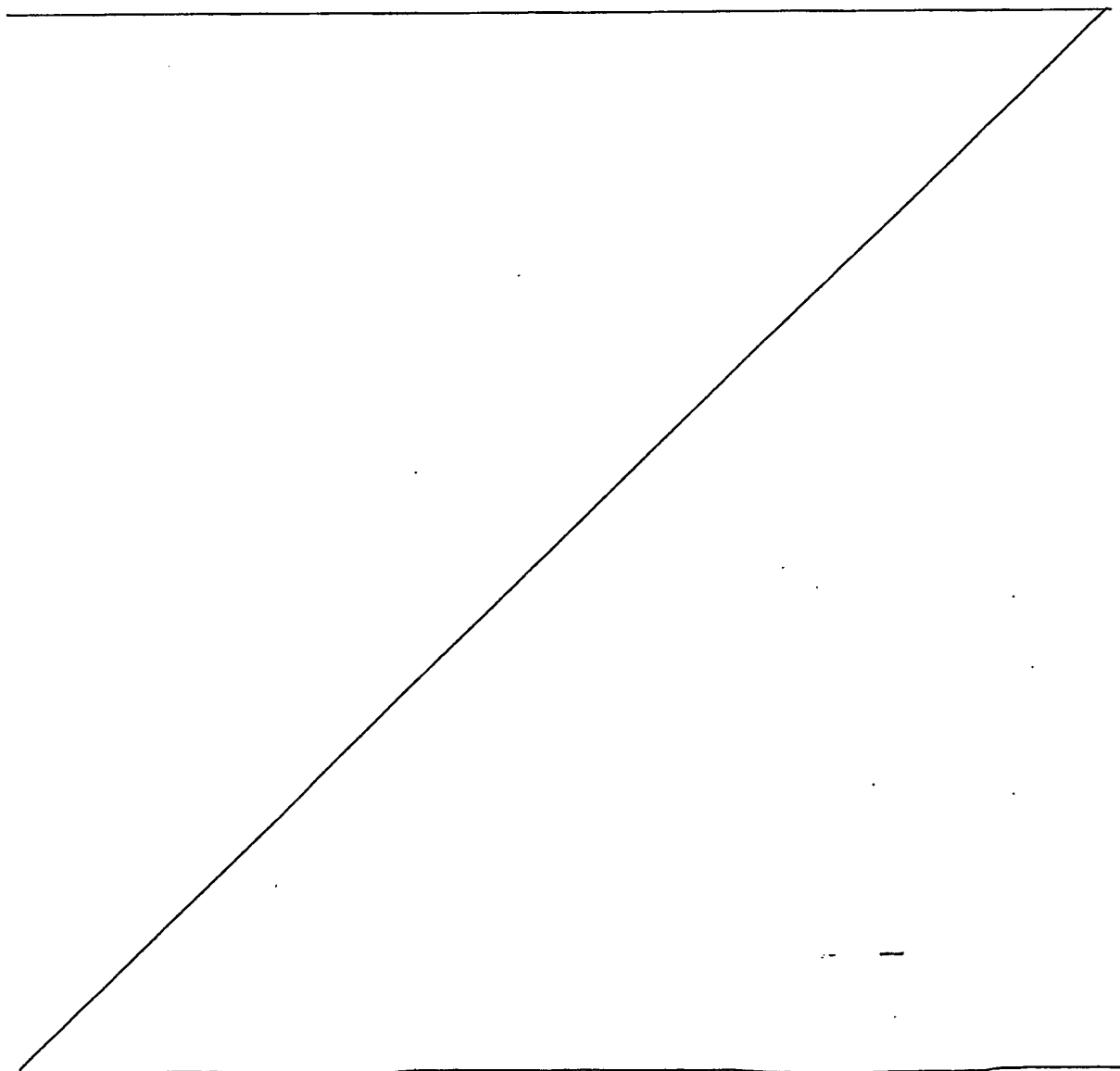
Capsule contenenti:

Silibina complesso con fosfatidilcolina 160 mg

Licopene 20 mg

Laurato di Zn 30 mg

Metilselenocisteina 0,01 mg



RIVENDICAZIONI

1. Composizioni comprendenti:
 - a. Silimarina o suoi componenti in forma libera o complessata con fosfolipidi;
 - b. licopene, utilizzato in forma pura o in forma di estratto di *Lycopersicum aesculentum*;
 - c. acido laurico o un suo estere o sale non tossico o l'estratto lipofilo di *Serenoa repens*;
 - d. opzionalmente sali di zinco e/o composti di selenio.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, in cui il componente a. è silibina in forma di complesso con fosfatidilcolina.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui il componente c. è l'estere metilico o etilico dell'acido laurico o il suo sale di zinco.
4. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti in cui il composto di selenio è metilselenocisteina.
5. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti contenenti dosi giornaliere da 100 mg a 1 g di silibina o silimarina o l'equivalente dei corrispondenti complessi fosfolipidici, da 2 a 30 mg di licopene, da 20 a 80 mg di acido laurico o suoi esteri o sali, da 8 a 16 mg di zinco e da 5 a 20 microgrammi di selenio in forma di metilselenocisteina.
6. Composizioni secondo la rivendicazione 5 contenenti 160 mg di silibina complessata con fosfatidilcolina, 7,5 mg di licopene, 22 mg di Zn laurato e 12 µg di metilselenocisteina.
7. Uso di un'associazione di:
 - a. Silimarina o suoi componenti in forma libera o complessata con

fosfolipidi;

b. licopene, utilizzato in forma pura o in forma di estratto di
Lycopersicum esculentum;

c. acido laurico o un suo estere o sale non tossico o l'estratto lipofilo
di *Serenoa repens*;

d. opzionalmente sali di zinco e/o composti di selenio,
per la preparazione di medicinali o nutraceutici per il trattamento
dell'iperplasia prostatica benigna e per il trattamento e la prevenzione del
carcinoma prostatico non ormono dipendente.

Milano, 8 luglio 2003

Il Mandatario
(Bianchetti Marina)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

MBianchetti



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.